



# **LES VRAIS ET FAUX DES MAI**

**Véronique Hentgen (CeRéMAI- Versailles)**

**Thierry Schaeverbeke (Rhumatologie – Bordeaux)**

# QUELQUES PRINCIPES AVANT DE COMMENCER

- Tout le monde a son boitier pour voter
- Toutes les questions sont des questions à choix simple
- Le petit boitier que vous tenez entre vos mains
  - n'est ni un téléphone,
  - ni une télécommande,
  - ni un joystick.
- Puisqu'il vous sera totalement inutile après 12h15 aujourd'hui, merci de nous le rendre à la fin de la séance !!!!

# TESTONS NOTRE SYSTÈME DE VOTE

○ De qui est cette citation ?

*« Si vous ne pouvez expliquer un concept à un enfant de six ans, c'est que vous ne le comprenez pas complètement »*

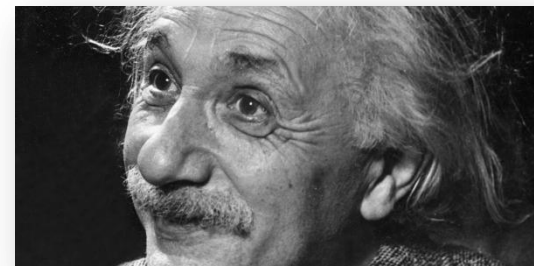
- A. Antoine de Saint Exupéry
- B. Albert Einstein
- C. Paul Valery
- D. Jean-Paul Sartre
- E. Zut, je me suis trompé de touche !

# TESTONS NOTRE SYSTÈME DE VOTE

- De qui est cette citation ?

*« Si vous ne pouvez expliquer un concept à un enfant de six ans, c'est que vous ne le comprenez pas complètement »*

- A. Antoine de Saint Exupéry
- B. Albert Einstein
- C. Paul Valéry
- D. Jean-Paul Sartre
- E. Zut, je me suis trompé de touche !





# C'EST PARTI POUR DE VRAI !

David, l'histoire d'un suivi de 20 ans

# 1<sup>ÈRE</sup> CONSULTATION AVEC DAVID

- 6 ans, origine juive sépharade
- Depuis l'âge de 2 ans :
  - fièvre à répétition, durée 48 - 72 heures
  - Douleurs abdominales pendant les épisodes de fièvre
  - CRP systématiquement > 50, normale en dehors
  - Au moins 15 épisodes identiques
  - Facteurs déclenchants identifiés : manque de sommeil et fortes émotions
- Enfant décrit comme anormalement fatigable
- Absence d'autres ATCD notables
- Suspicion clinique de FMF
  - Génétique : M694V à l'état hétérozygote

## Q: QUE PROPOSEZ-VOUS À DAVID ?

- A. J'explique aux parents qu'au moins un d'eux est porteur du même variant de séquence et qu'ils ne sont pas malades pour autant. Les fièvres de David sont certainement liées à la familiarisation avec son environnement antigénique.
- B. Cet enfant a un PFAPA : je traite les épisodes de fièvre par une monodose de prednisone à 1 mg/kg.
- C. Cet enfant a une FMF : Je le mets sous colchicine à 1 mg par jour.
- D. Je décroche mon téléphone pour demander à un ami ce qu'il en pense.

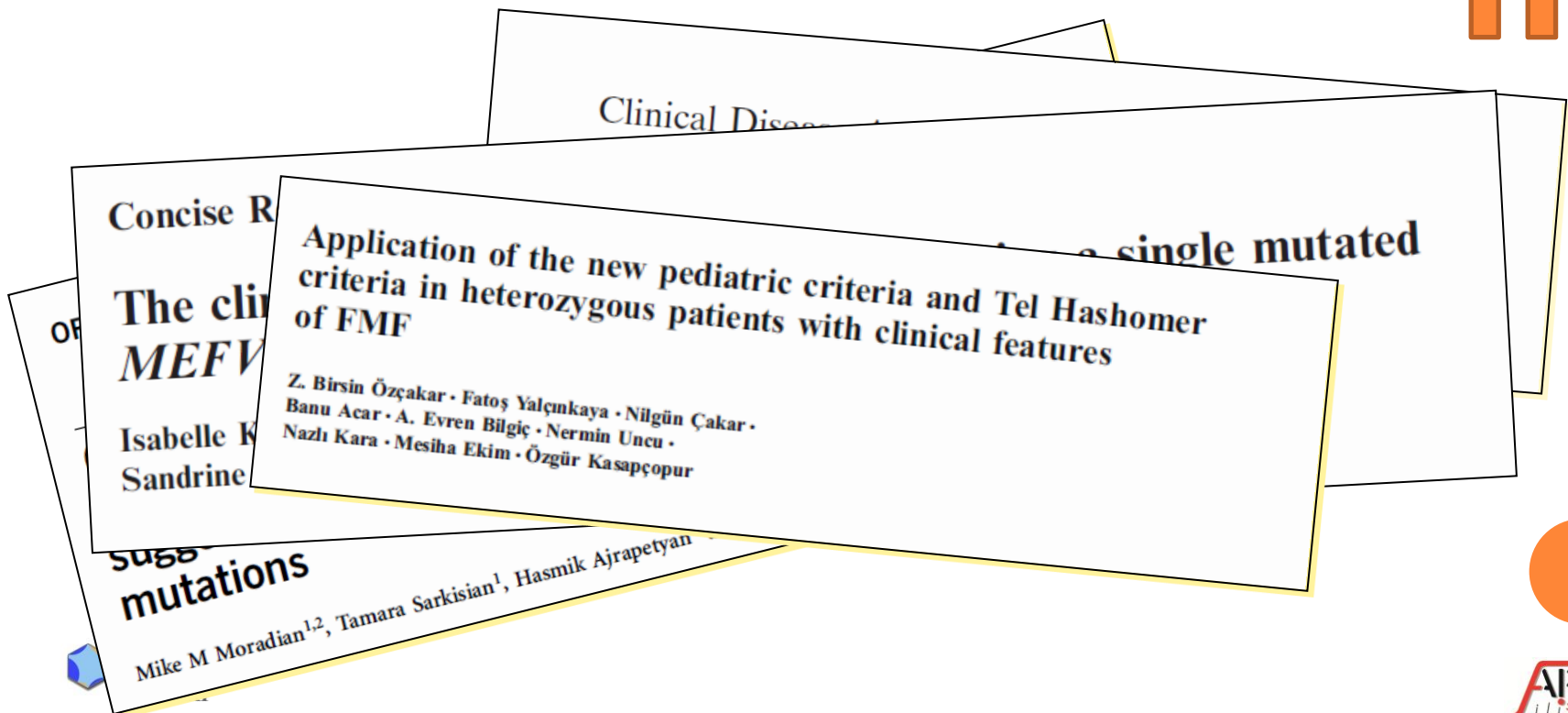
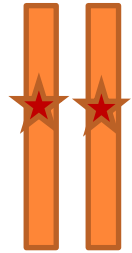
## R : QUE PROPOSEZ-VOUS À DAVID ?

- A. J'explique aux parents qu'au moins un d'eux est porteur du même variant de séquence et qu'ils ne sont pas malades pour autant. Les fièvres de David sont certainement liés à la familiarisation avec son environnement antigénique.
- B. Cet enfant a un PFAPA : je traite les épisodes de fièvre par une monodose de prednisone à 1 mg/kg.
- C. Cet enfant a une FMF : Je le mets sous colchicine à 1 mg par jour.
- D. Je décroche mon téléphone pour demander à un ami ce qu'il en pense.



# FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE




- Maladie monogénique autosomique récessive
  - Maladie uniquement si 2 allèles mutés
- La réalité du terrain : toute autre !






# HYPOTHÈSES GÉNÉTIQUES

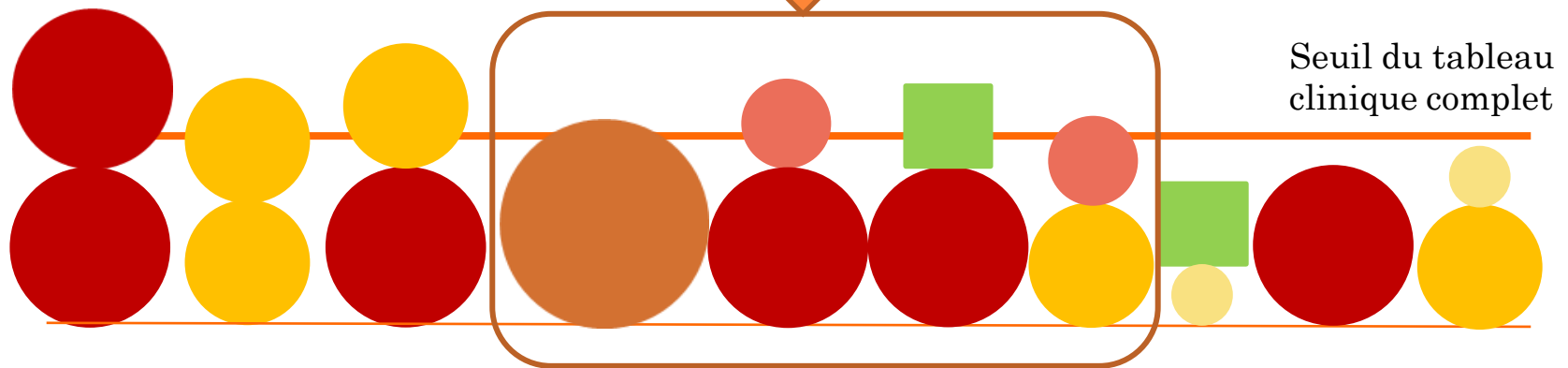
- Mutations moins fréquentes sur le 2<sup>e</sup> allèle ? → Non
- Inactivation de l'allèle sain ? → Non
- Autosomique dominant ? → exceptionnellement
  - Plus fréquent pour les allèles complexes, certaines mutations spécifiques
- Di- ou oligogénisme ? → exceptionnellement
- Variants dans d'autres gènes auto-inflammatoires ?  
→ parfois
  - Expérience EUROFEVER : 1.7% ont des variants dans plus de 1 gène
- Epigénétique ?
- ... ?

# LA GENÈSE DES SYMPTÔMES FMF

-  Mutation non ambiguë sévère
-  Autre mutation non ambiguë
-  Mutation « spéciale »  
Allèles complexes

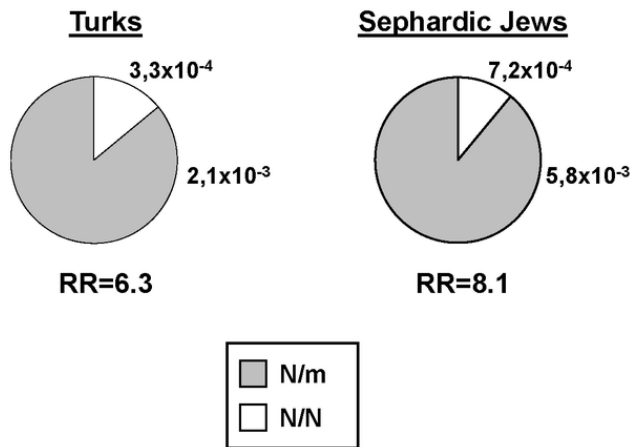
-  Variant de signification inconnue
-  Autre facteur génétique
-  Facteur environnemental

= «Mutation dose effect»



# QUEL RISQUE DE PRÉSENTER UNE FMF EN TANT QUE HÉTÉROZYGOTE ?

- L'hétérozygotie seule ne suffit pas pour expliquer la genèse des signes cliniques (sinon les malades seraient 100x plus nombreux)
- Mais l'hétérozygotie est un facteur de risque pour développer des signes de FMF
  - 2 à 4 hétérozygotes/1000 vont présenter une FMF clinique
  - $RR \approx 6 \text{ à } 8$



Jéru I, et al. PLoS ONE(2013)

# COMMENT ALORS FAIRE UN DIAGNOSTIC DE FMF ?

- Recommandations européennes répondent partiellement à la question

**Table 3** Recommendations for familial Mediterranean fever (FMF) genetic diagnosis

	Strength of evidence
1. FMF is a clinical diagnosis, which can be supported but not excluded by genetic testing	B
2. Consider patients homozygous for M694V at risk of developing, with very high probability, a severe phenotype	B
3. FMF patients carrying two of the common mutated alleles (homozygotes or compound heterozygotes), especially for M694V mutation or mutations at position 680 to 694 on exon 10, must be considered at risk of having a more severe disease	B
4. The E148Q variant is common, of unknown pathogenic significance and, as the only <i>MEFV</i> variant, does not support the diagnosis of FMF	B
5. Patients homozygous for M694V mutation are at risk of early onset disease	C
6. Individuals homozygous for M694V who are not reporting symptoms should be evaluated and followed closely in order to consider therapy	A
7. For individuals with two pathogenic mutations for FMF who do not report symptoms, if there are risk factors for AA amyloidosis (such as the country, family history and persistently elevated inflammatory markers, particularly serum amyloid A protein), close follow-up should be started and treatment considered	B
8. Consultation with an autoinflammatory disease specialist may be helpful in order to aid in the indication and interpretation of the genetic testing and diagnosis	C

## Eurofever classification criteria

### Eurofever classification criteria

Is the ethnicity of the patient: Italian / Spanish / Greek?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Is the ethnicity of the patient: Turkish / Armenian / Jewish / Arab?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Are family members affected with TRAPS?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Is the age at disease onset less than 2 years?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Is the age at disease onset more than 3 years?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Is the duration of fever episodes less than 2 days?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Is the duration of fever episodes more than 6 days?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient chest pain?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient abdominal pain?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient arthralgia?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient myalgia?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient painful lymph nodes?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘
Has the patient enlarged cervical lymph nodes?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	✘

Outil d'aide au diagnostic

<https://www.primario.it/eurofever/scoreCriteria.asp>



# LE RÉSULTAT DU SCORE POUR DAVID

## Eurofever classification criteria

Diagnostic score	Cut-off	Patient score	Result
FMF	65	89	<b>POSITIVE</b>
MKD	41	11	NEGATIVE
CAPS	65	23	NEGATIVE
TRAPS	44	27	NEGATIVE

[Back to previous page](#)



## SUITE DE L'HISTOIRE DE DAVID

- Devant la suspicion clinique de FMF, mise en route de colchicine 1 mg/jour
- Quelques crises résiduelles les premières années avec facteur déclenchant : stress, émotions et oublis de colchicine
- A partir de 12 ans, plus aucune crise, bilan annuel (inclusivement SAA) strictement normal
- A l'âge de 14 ans David vous avoue que cela fait 1 an qu'il ne prend plus sa colchicine et que « de toute façon cela ne sert à rien, la preuve, je n'ai aucune crise »
  - Le bilan effectué en consultation est normal



# QUE DITES-VOUS À DAVID ?

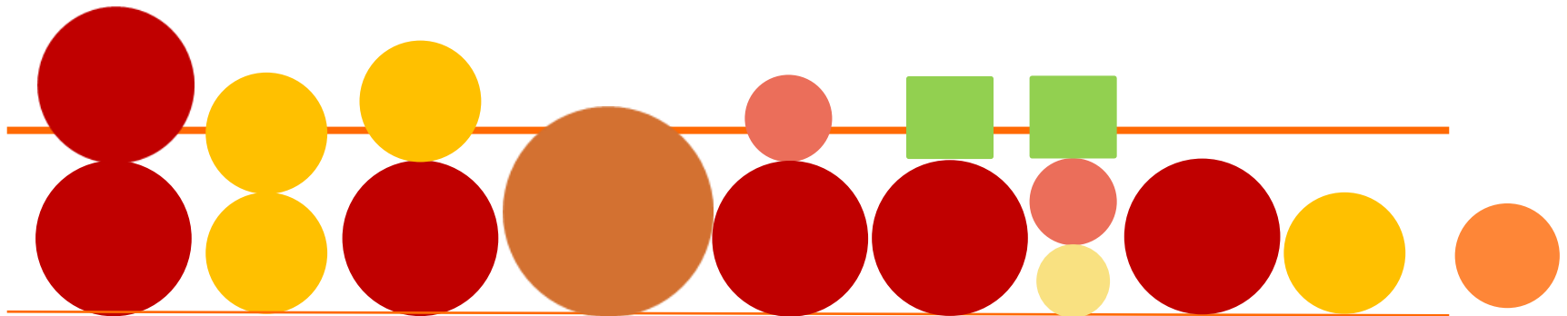
- A. « David, tu as une FMF : Il faut reprendre immédiatement la colchicine ! Le traitement d'une FMF est à vie, sinon tu risques l'amylose secondaire »
- B. « Si tu n'as pas de signes en ce moment, cela ne veut pas dire que tu n'en auras pas plus tard. Cela ne me semble pas raisonnable d'arrêter la colchicine »
- C. « OK tu n'as plus de signes, mais avant d'arrêter la colchicine, encore faut-il être sûr qu'il n'y ait pas d'inflammation infraclinique. Nous allons faire des prises de sang régulièrement, pour voir si tu peux vraiment te passer de colchicine »
- D. « Ah bon, tu n'as plus de signes !? Tant mieux, tu n'auras plus besoin de venir me voir alors. »
- E. « David je pense qu'il est temps que tu te trouves un autre médecin, puisque apparemment tu n'en a rien à fiche de ce que je peux te conseiller ! »

# QUE DITES-VOUS À DAVID ?

- A. « David, tu as une FMF : Il faut reprendre immédiatement la colchicine ! Le traitement d'une FMF est à vie, sinon tu risques l'amylose secondaire »
- B. « Si tu n'as pas de signes en ce moment, cela ne veut pas dire que tu n'en auras pas plus tard. Cela ne me semble pas raisonnable d'arrêter la colchicine »
- C. « OK tu n'as plus de signes, mais avant d'arrêter la colchicine, encore faut-il être sûr qu'il n'y ait pas d'inflammation infraclinique. Nous allons faire des prises de sang régulièrement, pour voir si tu peux vraiment te passer de colchicine »
- D. « Ah bon, tu n'as plus de signes !? Tant mieux, tu n'auras plus besoin de venir me voir alors. »
- E. « David je pense qu'il est temps que tu te trouves un autre médecin, puisque apparemment tu n'en a rien à fiche de ce que je peux te conseiller ! »

# PEU D'ÉTUDES POUR CETTE QUESTION !

- Certains patients hétérozygotes entrent en rémission spontanée
  - Pas de différence dans les signes de présentation
  - Genèse des accès inflammatoires dépendantes de facteurs toujours inconnus



# DAVID, LA SUITE ...

- Vous avez continué à suivre David, sans colchicine.
- Pendant 2 ans aucune symptomatologie en rapport avec une FMF. 4 bilans par an sans syndrome inflammatoire.

## Q : QUELLE EST VOTRE ATTITUDE ?

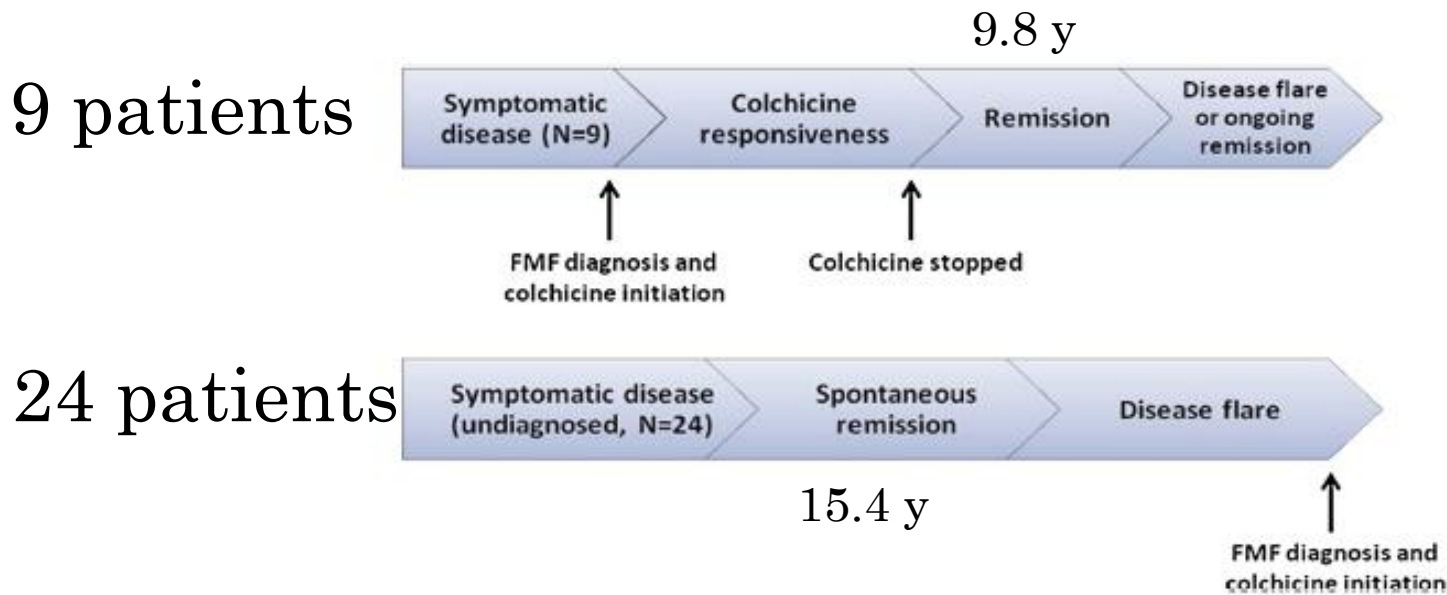
- A. Vous dites à David qu'il est porteur sain et qu'il n'a plus besoin de suivi spécifique
- B. Vous dites à David que vous ne savez pas si oui ou non il est atteint d'une FMF, mais qu'il n'est pas à l'abri de présenter de nouveau des signes cliniques au cours de sa vie. Il nécessite donc une surveillance clinique/biologique spécifique par son médecin traitant.
- C. Vous êtes pédiatre et David a plus de 18 ans ; ce n'est donc vraiment plus votre problème !

## R : QUELLE EST VOTRE ATTITUDE ?

- A. Vous dites à David qu'il est porteur sain et qu'il n'a plus besoin de suivi spécifique
- B. Vous dites à David que vous ne savez pas si oui ou non il est atteint d'une FMF, mais qu'il n'est pas à l'abri de présenter de nouveau des signes cliniques au cours de sa vie. Il nécessite donc une surveillance clinique/biologique spécifique par son médecin traitant.
- C. Vous êtes pédiatre et David a plus de 18 ans ; ce n'est donc vraiment plus votre problème !

# RÉMISSION SANS COLCHICINE DANS LA FMMF

- Étude rétrospective sur 1000 patients
- 33 patients avec rémission sans colchicine
  - Seulement 3 non hétérozygotes !



# LA MORALE DE CETTE HISTOIRE

- Rémission spontanée des signes cliniques est possible chez les hétérozygotes
- Les facteurs environnementaux et hormonaux sont responsables des « rechutes »
- La disparition des signes cliniques pendant de longues années n'est pas forcément synonyme de guérison : une surveillance semble donc nécessaire.
  - ➔ Faut-il parler comme dans les autres maladies inflammatoires seulement de « rémission » ?

D'ailleurs quelques années après le dernier rendez-vous avec David, il a rappelé pour des épisodes de fièvre répétées d'une durée de 2 jours associées à des douleurs abdominales violentes. Il était en train de préparer le concours d'entrée à la magistrature...





# UNE AUTRE HISTOIRE VRAIE

Marwan, 7 ans

# MARWAN :

## CONSULTATION DU 16 FÉVRIER 2015

- Enfant né en 2007
- Adressé pour avis thérapeutique dans le cadre d'une FMF résistante à la colchicine
- ATCD familiaux
  - 3<sup>e</sup> enfant d'une fratrie de 3
  - Grand frère poly allergique, douleurs abdominales et diarrhée chronique
  - Mère d'origine espagnole, père d'origine algérienne
- ATCD personnels
  - Depuis l'âge de 6 mois, nombreuses hospitalisations pour broncho-pneumopathies aiguës sur asthme sévère
  - 1 convulsion hyperthermique

# MARWAN : HISTOIRE DE LA MALADIE

- 1<sup>e</sup> épisode de fièvre inexpliquée en 2011 (4 ans)
  - Frissons, céphalées, cyanose des extrémités
  - Durée 5 jours, CRP 128
- Par la suite, récurrence d'épisodes de fièvre inexpliquée, mal tolérés
  - Rythme : 1x par mois (hiver), été plus calme
  - Durée 3 à 6 jours
  - Signes d'accompagnement pauvres : frissons, cyanose, céphalées, parfois ADP
- Arthralgies fréquentes, non liées à la fièvre
- Douleurs abdominales quotidiennes

# MARWAN : LE DIAGNOSTIC

- Diagnostic de FMF évoqué devant la répétition des hospitalisations pour fièvre mal tolérée et inexpliquée
- Test génétique → confirmation d'une mutation dans *MEFV* (P369S)
- Mise sous colchicine en février 2014
  - Amélioration partielle transitoire pendant 4 mois, puis récurrence de la symptomatologie à l'identique
  - Augmentation progressive des doses jusqu'à 1,5 mg/jour

## Q : QUE PROPOSEZ-VOUS À MARWAN ?

- A. Marwan a une FMF résistante à la colchicine, je propose une mise en route d'une biothérapie
- B. Marwan a une FMF un peu compliquée à traiter, mais il n'a pas encore les doses maximales de colchicine : j'augmente donc les doses
- C. Je ne comprends pas pourquoi Marwan continue à avoir des fièvres sous colchicine alors qu'il n'est « que » hétérozygote, êtes-vous sûre qu'il a une FMF ?
- D. C'était quoi déjà l'adresse internet de l'outil qui fait le diagnostic tout seul ?

## R: QUE PROPOSEZ-VOUS À MARWAN ?

- A. Marwan a une FMF résistante à la colchicine, je propose une mise en route d'une biothérapie
- B. Marwan a une FMF un peu compliquée à traiter, mais il n'a pas encore les doses maximales de colchicine : j'augmente donc les doses
- C. Je ne comprends pas pourquoi Marwan continue à avoir des fièvres sous colchicine alors qu'il n'est « que » hétérozygote, êtes-vous sûre qu'il a une FMF ?
- D. C'était quoi déjà l'adresse internet de l'outil qui fait le diagnostic tout seul ?

# POUR MARWAN : RÉSULTAT DU SCORE

## Eurofever classification criteria

Diagnostic score	Cut-off	Patient score	Result
FMF	65	82	<b>POSITIVE</b>
MKD	41	24	<b>NEGATIVE</b>
CAPS	65	40	<b>NEGATIVE</b>
TRAPS	44	30	<b>NEGATIVE</b>

[Back to previous page](#)



Giannina Gaslini Institute, Genoa, Italy

# AU VU DE CE RÉSULTAT, QUE PROPOSEZ-VOUS À MARWAN ?



- A. Marwan a une FMF résistante à la colchicine, je propose une mise en route d'une biothérapie
- B. Marwan a une FMF un peu compliquée à traiter, mais il n'a pas encore les doses maximales de colchicine : j'augmente donc les doses
- C. Malgré ce score de classification, des éléments dans l'histoire de Marwan me gênent et je ne suis pas certain(e) qu'il ait vraiment une FMF !
- D. Qu'est-ce qu'on mange à midi ?



# AU VU DE CE RÉSULTAT, QUE PROPOSEZ-VOUS À MARWAN ?

- A. Marwan a une FMF résistante à la colchicine, je propose une mise en route d'une biothérapie
- B. Marwan a une FMF un peu compliquée à traiter, mais il n'a pas encore les doses maximales de colchicine : j'augmente donc les doses
- C. Malgré ce score de classification, des éléments dans l'histoire de Marwan me gênent et je ne suis pas certain(e) qu'il ait vraiment une FMF !
- D. Qu'est-ce qu'on mange à midi ?

# CE QUI FAIT TIQUER : L'EXAMEN GÉNÉTIQUE

- FMF = maladie autosomique récessive
  - Diagnostic certitude uniquement en présence de 2 variants de séquences pathogènes
-  Tous les variants ne sont pas significatifs  !
  - Regarder le type de variant de séquence
    - Exon 10 = indiscutable :
      - Variants les plus sévères: acides aminés compris entre 680 et 694
      - Les autres variant de l'exon 10 sont aussi pathogènes mais de gravité moindre (ex V726A)
    - Variant hors exon 10 : (ex E148Q ou P369S, ...) souvent discutables, voire non pathogènes



# INTERPRÉTATION DES VARIANTS *MEFV*

Exons										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
X		X		X					X	
	<i>p.E148Q, p.E167D, p.T267I, p.R202Q</i>	<i>p.P369S, p.R408Q</i>		<i>p.F479L</i>				<i>p.I591T</i>	<i>p.M680I, p.M694V, p.M694I, p.V726A, p.A744S, p.R761H, p.I692del, p.K695R</i>	

- **Gras** : pathogène et fréquent
- ***Gras et italique*** : Pathogène mais rare
- Normal : pouvoir pathogène très discuté, mais insuffisant pour poser un diagnostic de FMF
- ***Italique*** : non pathogène

# CE QUI FAIT TIQUER : LA CLINIQUE

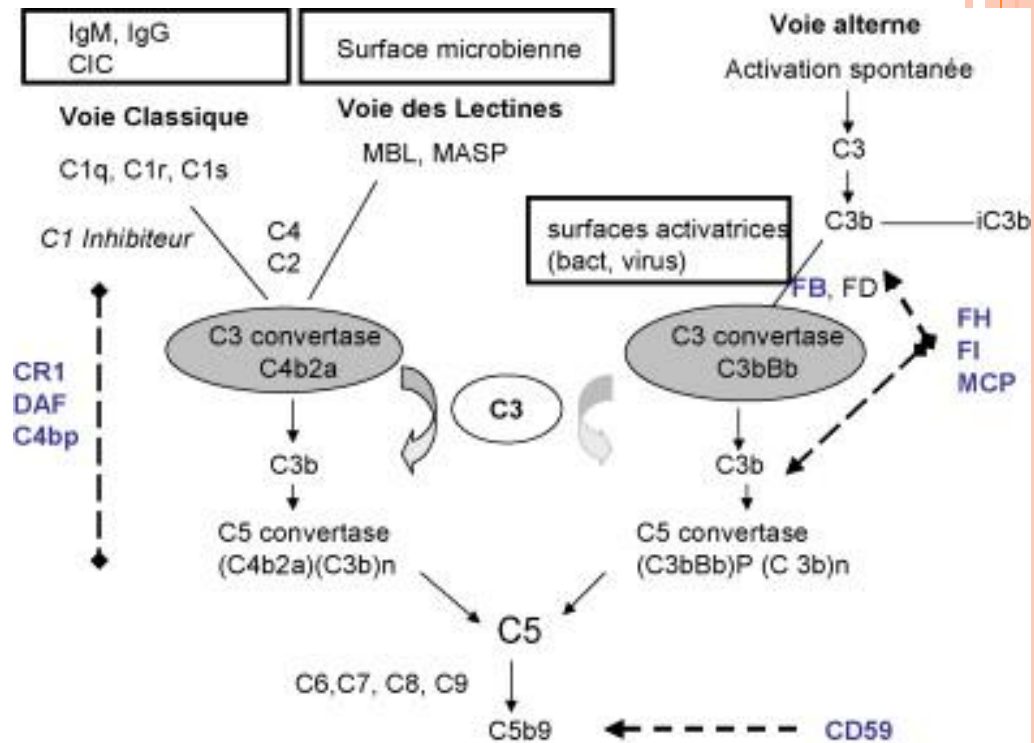
- Pneumopathies à répétition
  - Asthme sévère
  - Carnet de santé : nombreux épisodes infectieux ORL
  - Obstruction nasale chronique
- Crises longues et signes d'accompagnement plutôt pauvres et atypiques
  - Douleurs abdominales chroniques (inflammatoires ??)
  - Seule plainte au cours des épisodes de fièvre : céphalées
  - Très mauvaise tolérance de la fièvre
- Non réponse à la colchicine chez un patient « que » hétérozygote

# MARWAN : LE VRAI DIAGNOSTIC

## ○ Bilan complété avec un bilan immunitaire

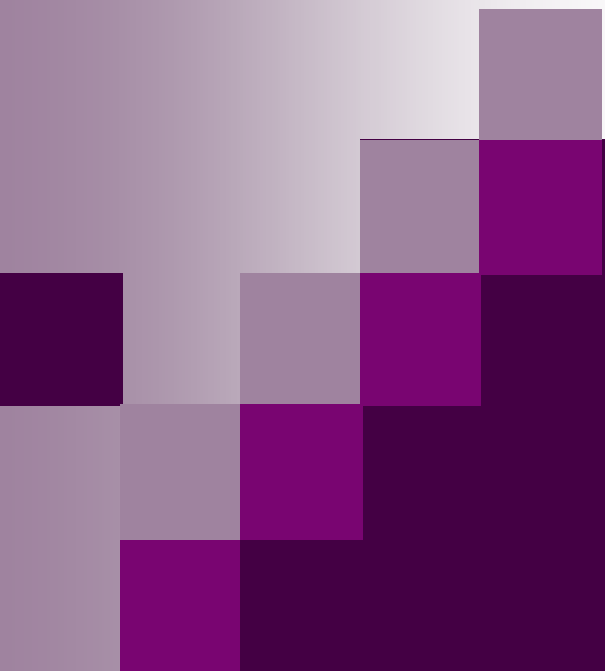
- CH50 effondré de manière permanente
- Effondrement des voies des lectines
- Voie alterne normale
- C3 et C4 normal

➔ Déficit complet en C2, avec susceptibilité anormale aux germes encapsulés (streptocoque, pneumocoque, ...)



# LA MORALE DE CETTE HISTOIRE

- Avant d'appliquer des critères diagnostiques ou de classification
  - Analyse rigoureuse de la clinique
  - Analyse rigoureuse des antécédents
    - Ici les infections répétées orientaient au mieux vers une MAI avec déficit immunitaire
- Bilan minimal incluant un bilan immunitaire avant de demander une analyse génétique
- Savoir remettre un diagnostic en question, si la réponse thérapeutique n'est pas celle attendue



# Le vrai-faux des MAI pour les non- pédiatres...

Thierry Schaeverbeke  
Véronique Hentgen

# Les maladies auto-inflammatoires « pédiatriques »

- Un modèle pour comprendre les maladies inflammatoires de l'adulte ?



# CAPS

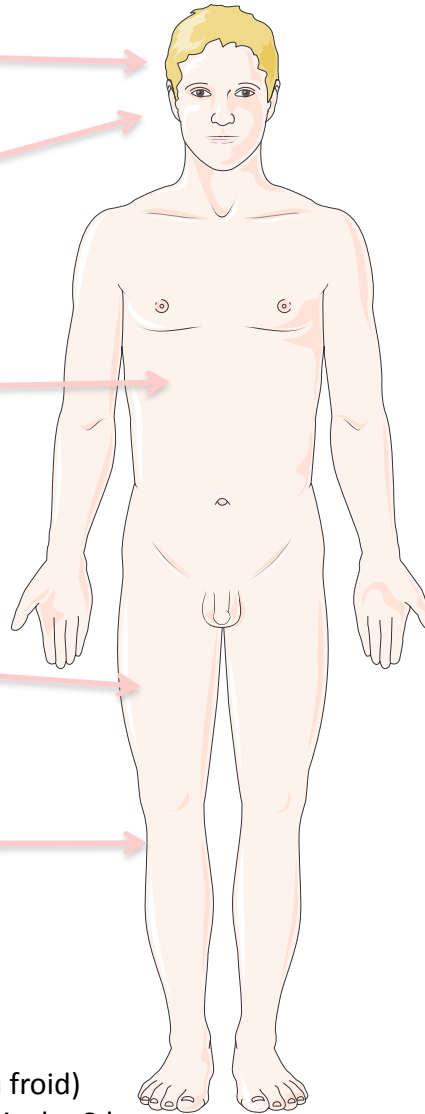
Fièvre  
Fatigue

Surdités,  
troubles  
neurosensoriels

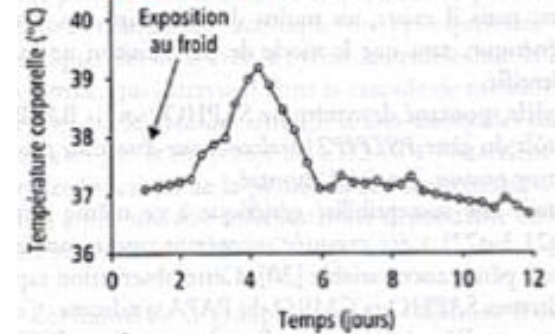
Urticaire

Myalgies

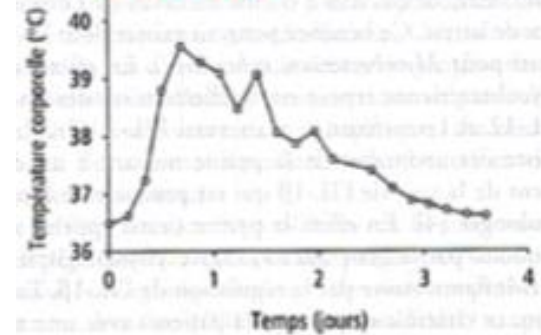
Arthralgies,  
arthrites



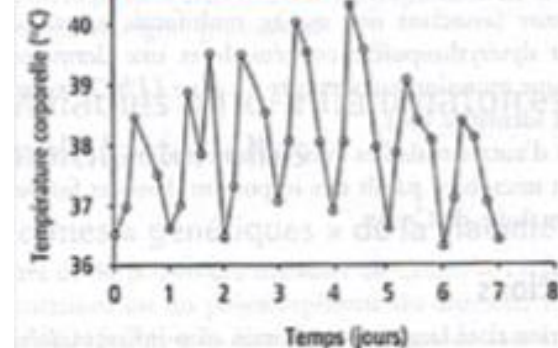
## FCAS



## MWS



## CINCA



Quelles autres conditions inflammatoires sont associées à des polymorphismes de *NLRP3* ?

- A. La goutte
- B. La polyarthrite rhumatoïde
- C. La maladie de Crohn
- D. Le diabète de type 2
- E. Des donneurs de sang ayant des taux sériques élevés d'IL-1 $\beta$  et d'IL-33
- F. Toutes ces conditions

# Quelles autres conditions inflammatoires sont associées à des polymorphismes de *NLRP3* ?

- A. La goutte
- B. La polyarthrite rhumatoïde
- C. La maladie de Crohn
- D. Le diabète de type 2
- E. Des donneurs de sang ayant des taux sériques élevés d'IL-1 $\beta$  et d'IL-33
- F. **Toutes ces conditions**

## Evidence of NLRP3-inflammasome activation in rheumatoid arthritis (RA); genetic variants within the NLRP3-inflammasome complex in relation to susceptibility to RA and response to anti-TNF treatment

Mathews RJ, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1202–1210

## Anti-TNF Treatment Response in Rheumatoid Arthritis Patients Is Associated with Genetic Variation in the NLRP3-Inflammasome

Jacob Sode<sup>1,2,3\*</sup>, Ulla Vogel<sup>4</sup>, Steffen Bank<sup>5,6</sup>, Paal Skytt Andersen<sup>7</sup>, Marianne Kragh Thomsen<sup>8</sup>, Merete Lund Hetland<sup>9,10</sup>, Henning Loch<sup>2</sup>, Niels H. H. Heegaard<sup>1</sup>, Vibeke Andersen<sup>3,5,11,12</sup>

Sode J. PLoS One. 2014 Jun 26;9(6):e100361



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Gene

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/gene](http://www.elsevier.com/locate/gene)

Letters to the Editor

Innate immunity functional gene polymorphisms and gout susceptibility

Yu-Feng Qing<sup>a</sup>, Quan-Bo Zhang<sup>b</sup>, Jing-Guo Zhou<sup>a,\*</sup>

Yu-Feng Qing. Gene 524 (2013) 412–416

## Polymorphisms in the *NLRP3* gene and risk of primary gouty arthritis

DONG-MEI MENG<sup>1,2</sup>, YU-JIAO ZHOU<sup>2</sup>, LUAN WANG<sup>2</sup>, WEI REN<sup>2</sup>, LING-LING CUI<sup>2</sup>, LIN HAN<sup>2</sup>, ZHENG-HAI QU<sup>2</sup>, CHANG-GUI LI<sup>2</sup> and JIA-JUN ZHAO<sup>1</sup>

Dong-Mei Meng. Mol Med Rep 2013; 5: 1761-1766,

## Common variants in the *NLRP3* region contribute to Crohn's disease susceptibility

Alexandra-Chloé Villani<sup>1,2</sup>, Mathieu Lemire<sup>3</sup>, Geneviève Fortin<sup>1</sup>, Edouard Louis<sup>4</sup>, Mark S Silverberg<sup>5</sup>, Catherine Collette<sup>1</sup>, Nobuyasu Baba<sup>6</sup>, Cécile Libiouille<sup>4</sup>, Jacques Belaiche<sup>4</sup>, Alain Bitton<sup>7</sup>, Daniel Gaudet<sup>8</sup>, Albert Cohen<sup>9</sup>, Diane Langelier<sup>10</sup>, Paul R Fortin<sup>11</sup>, Joan E Wither<sup>11</sup>, Marika Sarfati<sup>6</sup>, Paul Rutgeerts<sup>12</sup>, John D Rioux<sup>13</sup>, Severine Vermeire<sup>12</sup>, Thomas J Hudson<sup>3</sup>, and Denis Franchimont<sup>1,14</sup>

Villani AC. Nat Genet. 2009 January ; 41(1): 71–76

## Research Article

## *NLRP3* Inflammasome Polymorphism and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Patients

Jasna Klen,<sup>1</sup> Katja Goričar,<sup>2</sup> Andrej Janež,<sup>3</sup> and Vita Dolžan<sup>2</sup>

Klen J. J Diabetes Res. 2015;2015:616747

## Cytokine Profile in a Cohort of Healthy Blood Donors Carrying Polymorphisms in Genes Encoding the NLRP3 Inflammasome

Berolla Sahdo<sup>1\*</sup>, Karin Fransén<sup>1</sup>, Berhane Asfaw Idosa<sup>1</sup>, Per Eriksson<sup>2</sup>, Bo Söderquist<sup>3,4</sup>, Anne Kelly<sup>1</sup>, Eva Särndahl<sup>1,4</sup>

Sahdo B. PLoS ONE 2013; 8(10): e75457

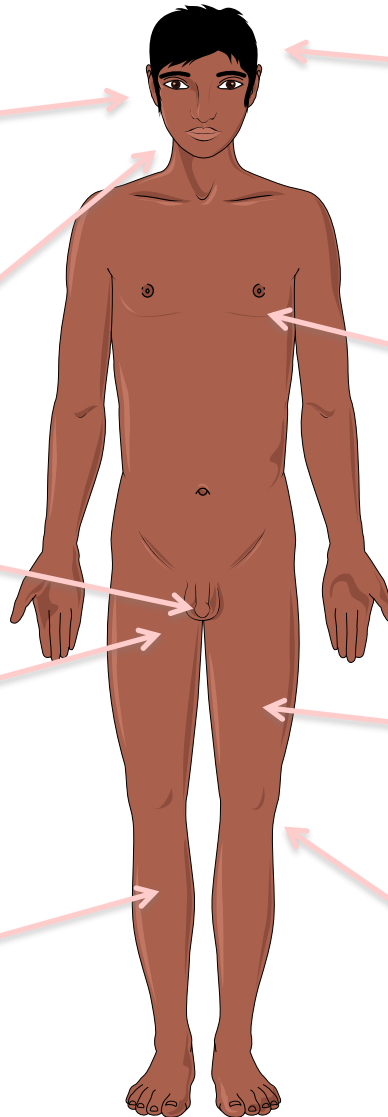
# Maladie de Behcet

Uvéite ant. ou post.  
Hypopion  
Infiltrat rétinien  
Vascularite rétinienne

Aphthose bipolaire

Épididymite

Phlébite profonde




Thrombose des sinus veineux  
Lésions parenchyme cérébral

Ischémie myocardique  
Embolies pulmonaires  
Anévrismes vasculaires périph.

Pseudofolliculite  
Érythème noueux  
Pathergie

Arthrites



En marge d'HLA-B51, quels facteurs génétiques ont été associés à la maladie de Behcet ?

- A. Polymorphismes de *PSTPIP1* (PAPA) et *MEFV*
- B. Polymorphismes de *TNFSF1A* (TRAPS), *MEFV*, et IL-1 $\beta$
- C. Polymorphismes de *MEFV* (FMF)
- D. Polymorphismes de *NLRP3* (CAPS) et de l'IL-1 $\beta$
- E. Polymorphismes de l'IL-1 $\beta$

# En marge d'HLA-B51, quels facteurs génétiques ont été associés à la maladie de Behcet ?

- A. Polymorphismes de *PSTPIP1* (PAPA) et *MEFV*
- B. Polymorphismes de *TNFSF1A* (TRAPS), *MEFV*, et IL-1 $\beta$
- C. Polymorphismes de *MEFV* (FMF)
- D. Polymorphismes de *NLRP3* (CAPS) et de l'IL-1 $\beta$
- E. Polymorphismes de l'IL-1 $\beta$

Bilginer Y. Clin Rheumatol. 2010;29(2):209–10

Botsios C, et al. Ann Intern Med. 2008;149(4):284–6.

Koné-Paut I. Ann Rheum Dis 2007;66:832–834

# MEFV et Behcet

HUMAN MUTATION Mutation in Brief #358 (2000) Online

## *MUTATION IN BRIEF*

### **MEFV Mutations in Behçet's Disease**

Isabelle Touitou<sup>1</sup>, Xavier Magne<sup>1</sup>, Nicolas Molinari<sup>2</sup>, André Navarro<sup>3</sup>, Alain Le Quellec<sup>4</sup>, Paolo Picco<sup>5</sup>, Marco Seri<sup>5</sup>, Seza Ozen<sup>6</sup>, Aysin Bakkaloglu<sup>6</sup>, Aysen Karaduman<sup>6</sup>, Jean Marc Garnier<sup>7</sup>, Jacques Demaille<sup>1</sup>, Isabelle Koné-Paut<sup>7</sup>

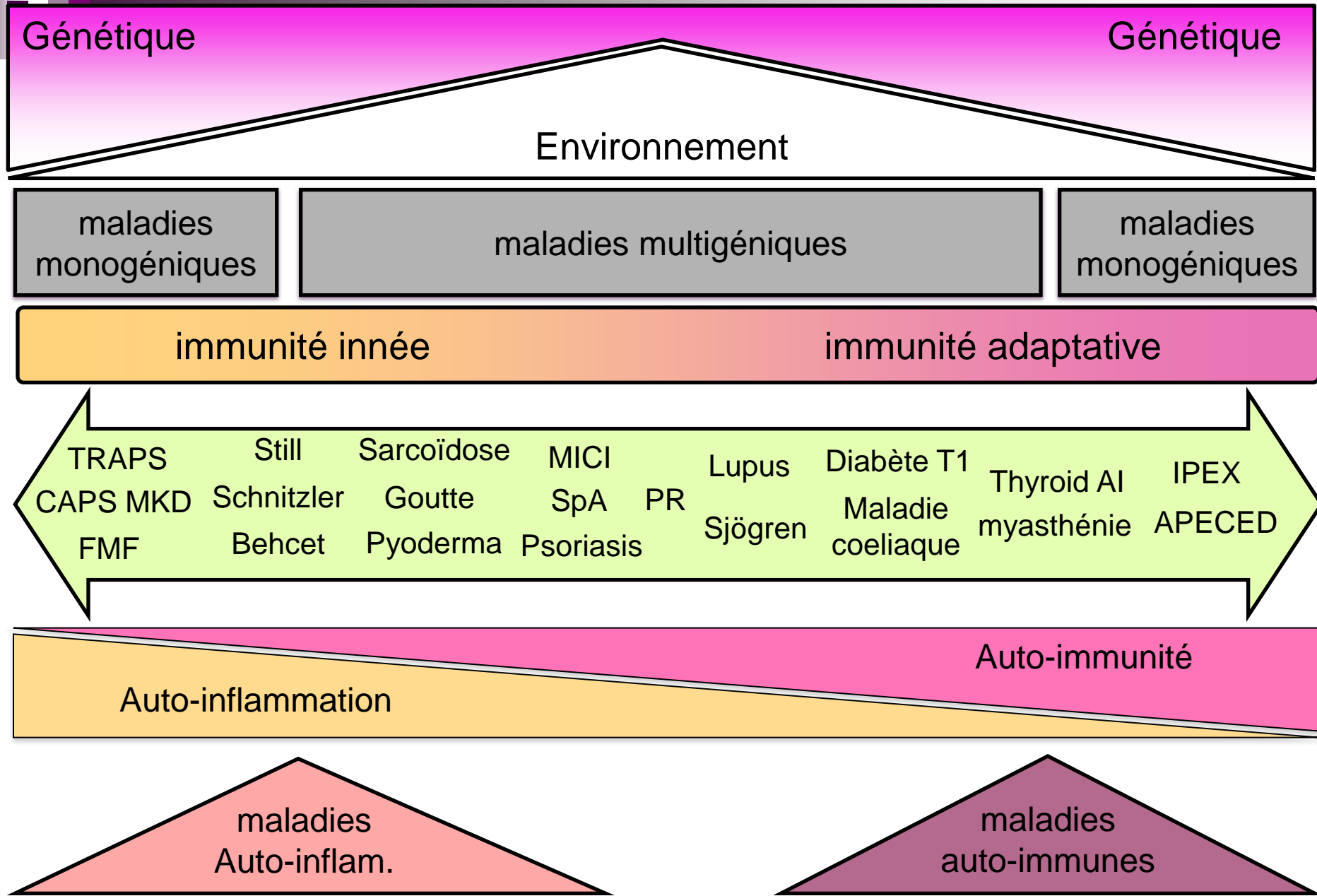
Hindawi Publishing Corporation  
Mediators of Inflammation  
Volume 2006, Article ID 41783, Pages 1–4  
DOI 10.1155/MI/2006/41783

#### *Research Communication*

### **Genetic Analysis of MEFV Gene Pysin Domain in Patients With Behçet's Disease**

Ahmet Dursun,<sup>1</sup> Hatice Gul Durakbasi-Dursun,<sup>2</sup> Ayse Gul Zamani,<sup>2</sup> Zerrin Gülin Gulbahar,<sup>3</sup> Recep Dursun,<sup>4</sup> and Cengiz Yakicier<sup>3</sup>





# Assez de génétique ?

- Parlons traitement !

Parmi les pathologies suivantes, quelles sont celles qui peuvent s'avérer sensibles aux inhibiteurs de l'IL-1 ?

- A. La goutte
- B. La maladie de Still de l'adulte
- C. Le syndrome de Schnitzler
- D. Le diabète de type 2
- E. Toutes les propositions ci-dessus
- F. Seulement la spondyloarthrite

Parmi les pathologies suivantes, quelles sont celles qui peuvent s'avérer sensibles aux inhibiteurs de l'IL-1 ?

- A. La goutte
- B. La maladie de Still de l'adulte
- C. Le syndrome de Schnitzler
- D. Le diabète de type 2
- E. Toutes les propositions ci-dessus
- F. Seulement la spondyloarthrite

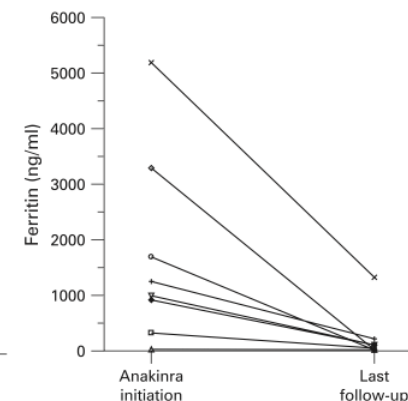
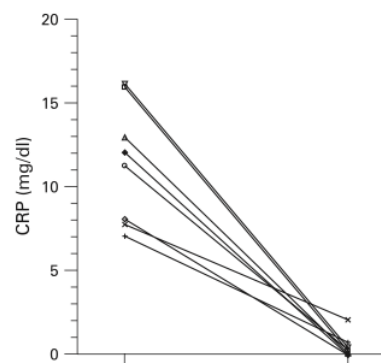
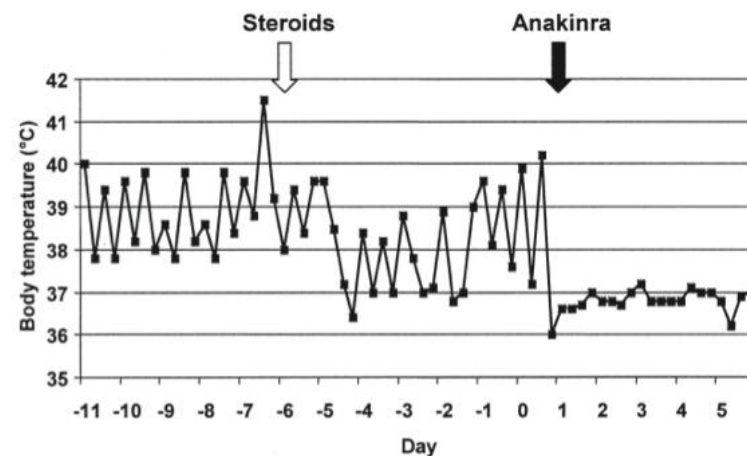
# Maladie de Still de l'adulte



- Tableau clinique :
  - Fièvre par poussées
  - Rash urticarien
  - Lymphadénopathies
  - Odynophagie
  - Hyperleucocytose
  - CRP élevée
  - Hyperferritinémie
  
- Physiopathologie :
  - Mal connue
  - Taux sérique élevés d'IL-1 $\beta$  et d'IL-18

# Maladie de Still de l'adulte

- Traitement :
  - Corticoïdes
  - Méthotrexate
  - Anti-TNF dans les formes rebelles : efficacité inconstante
- Efficacité de l'anakinra dans les Still réfractaires :
  - Nombreuses séries ouvertes



Godinho FV. Ann Rheum Dis 2005;64(4):647–8.

Fitzgerald AA. Arthritis rheum 2005;52(6):1794–803.

Maier J. J Rheumatol. 2008;35(5):939–41.

Naumann L. Ann Rheum Dis 2010;69(2):466–7.

Laskari K. Arthritis Res Ther. 2011;13(3):R91.

Giampietro C. Arthritis Care Res 2013;65(5):822–6.

# Syndrome de Schnitzler

- Maladie décrite en 1972 par le Dr Schnitzler, dermatologue à Angers
- Affection rare d'origine inconnue (> 100 cas décrits)
- Fièvre et rash urticarien associés à une gammopathie monoclonale
- Progression possible vers une prolifération lymphoïde tumorale

Critères majeurs	Critères mineurs
Eruption urticarienne chronique	Fièvre récurrente
Gammopathie monoclonale IgM ou IgG	arthralgies ou arthrites
	douleurs osseuses
	Infiltrat neutrophile du derme
	adénopathies, hépato / splénomégalie
	augmentation de la VS / CRP
	hyperleucocytose
	Remodelage osseux anormal

Diagnostic = (2 + 2)

Lipsker D. Medicine 2001; 80: 37–44

Lipsker D. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:38.

# Schnitzler = syndrome auto-inflammatoire multigénique d'apparition tardive ?

- Nombreuses similitudes avec les maladies auto-inflammatoires monogéniques
- Rémission sous anakinra rapportée dans plusieurs publications :
  - Chez des patients résistants aux traitements usuels :
    - Corticoïdes
    - Interféron-a
    - Thalidomide
  - Disparition rapide (48h) de la fièvre, du rash et chute de la CRP
  - Réduction des lésions inflammatoires osseuse
  - Pas d'impact sur la gammopathie monoclonale

de Koning HD. Ann Rheum Dis 2006;65(4):542-4.

Dybowski F. Clin Exp Rheumatol 2008;26(2):354.

Ryan JG. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(1):260-2.

Schuster C. Int J Dermatol. 2009;48(11):1190-4.

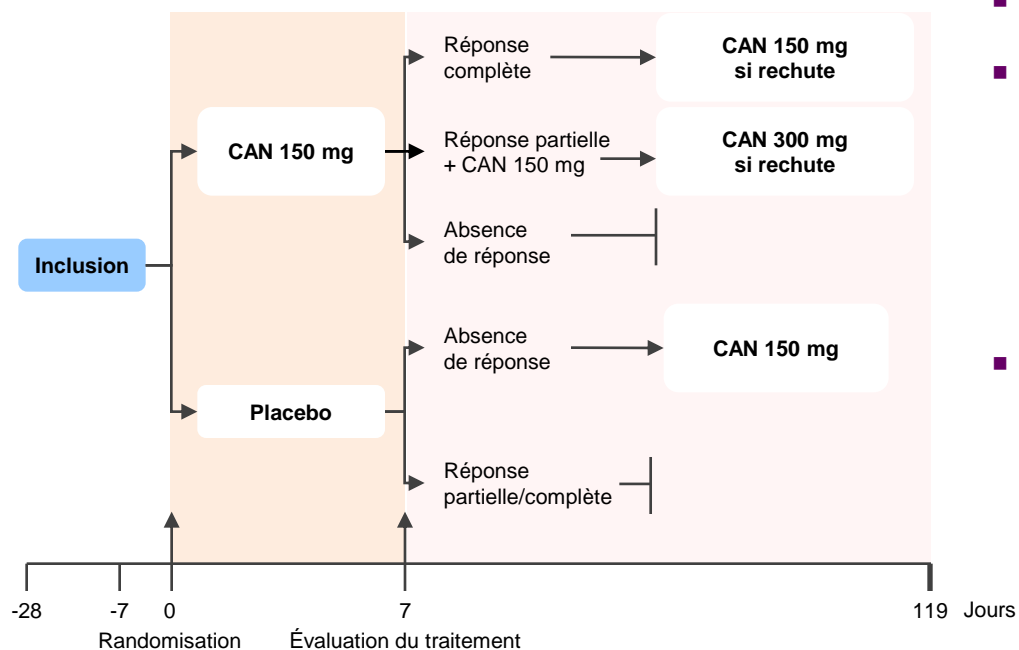




# Syndrome de Schnitzler : canakinumab

## Étude de phase II randomisée en double aveugle canakinumab contre placebo

- 20 patients avec un syndrome de Schnitzler
- Objectif principal : évaluation de l'efficacité du canakinumab (CAN) dans le syndrome de Schnitzler (EVA par le médecin à J7)

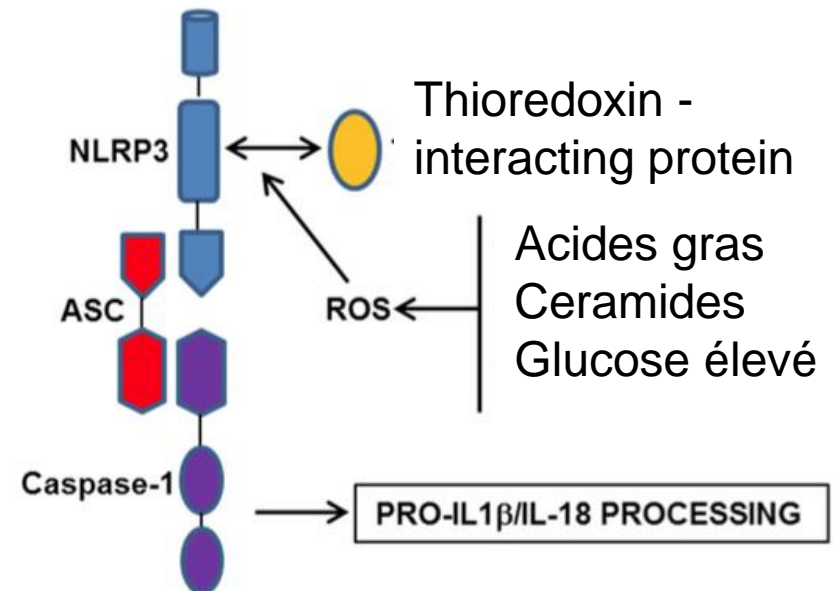


- Efficacité clinique ( $p = 0,001$ )
- Efficacité sur les objectifs secondaires :
  - CRP ( $p = 0,004$ )
  - protéine SAA ( $p = 0,002$ )
  - qualité de vie ( $p = 0,004$ )
- Tolérance acceptable du traitement



# Le diabète de type II

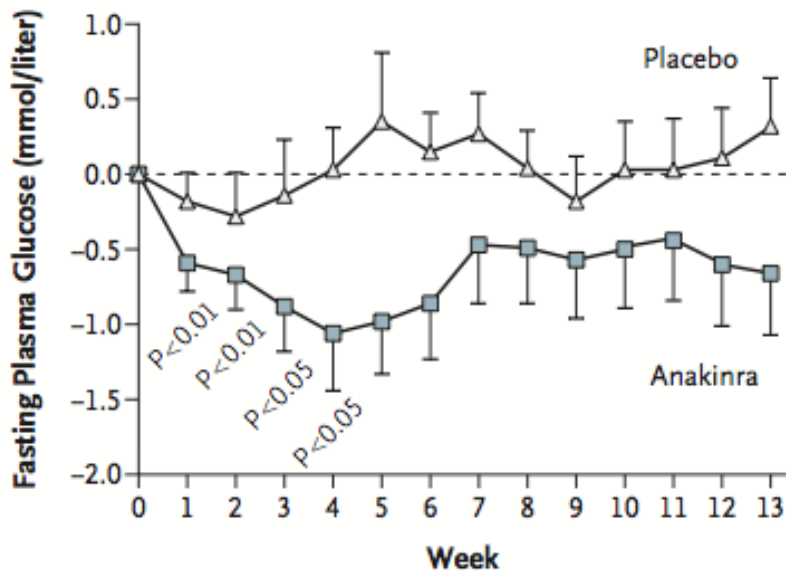
- Diabète = conséquence de la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans
- Rôle de l'IL-1 $\beta$  : déclenche l'apoptose des cellules  $\beta$  en se fixant sur leur récepteur IL-1R
- La sécrétion de l'IL-1 $\beta$  est déclenchée par des taux élevés de :
  - Glucose
  - Acides gras libres
  - Sphingolipides



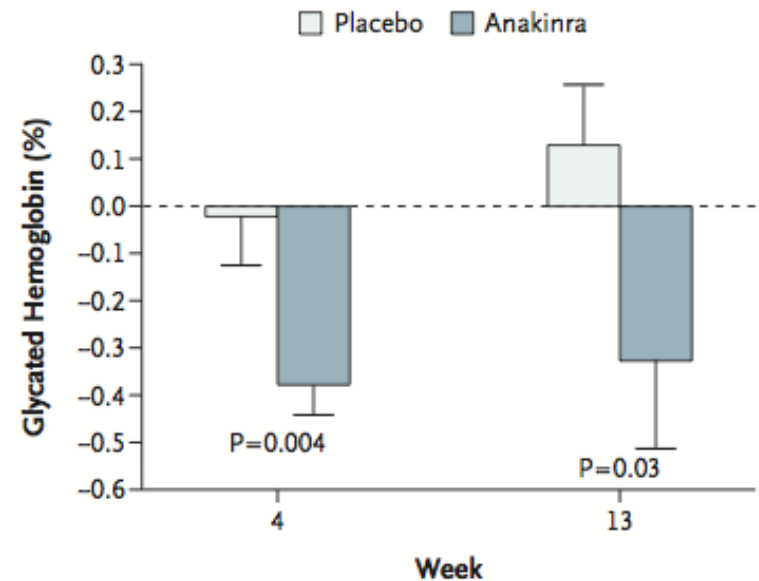
# Les anti-IL-1 dans le diabète type II

- Essai clinique en double aveugle 70 patients :
  - Anakinra 100 mg/j
  - Placebo } X 13 semaines

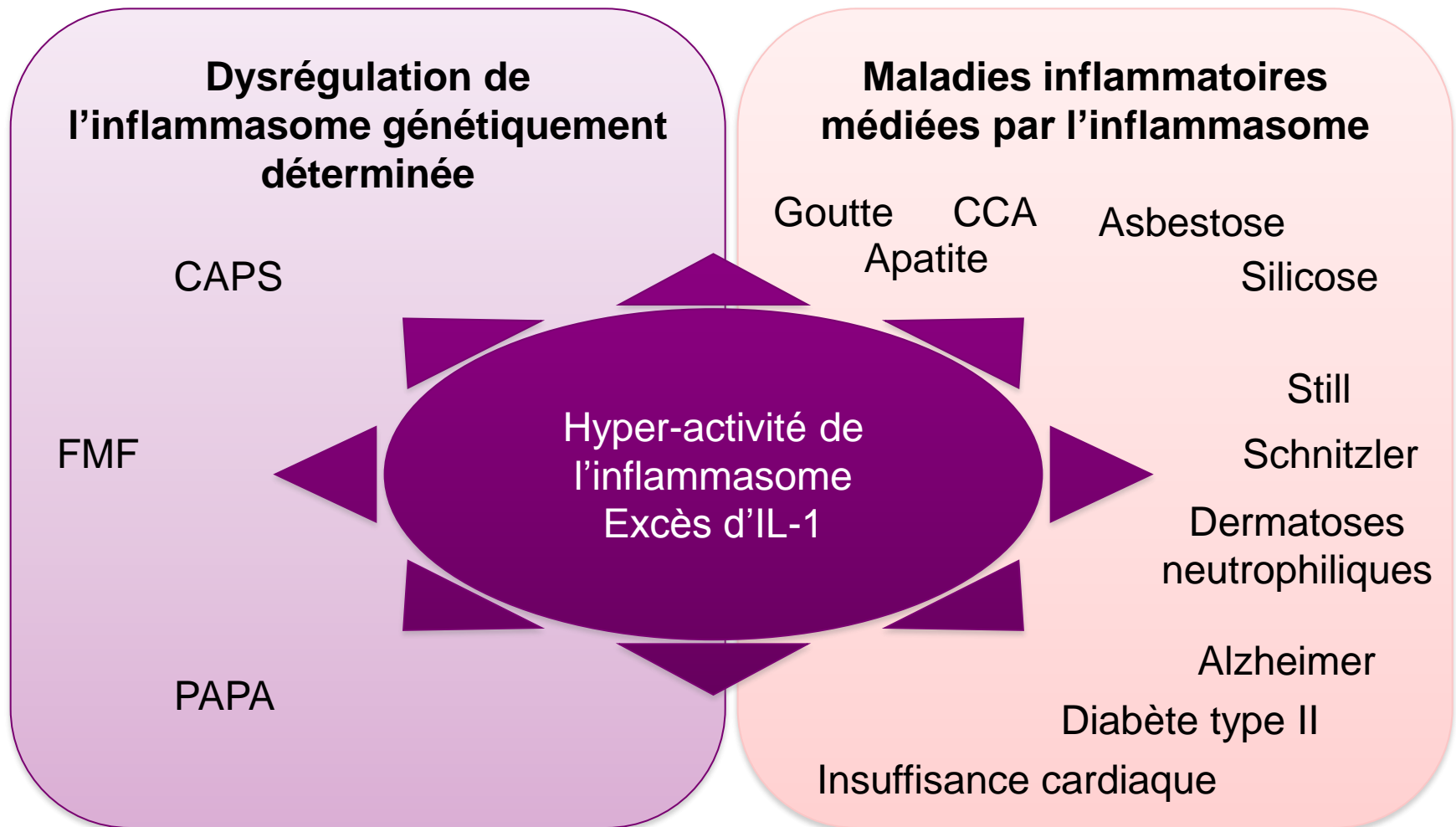
## Hyperglycémie provoquée



## Hémoglobine glycosylée

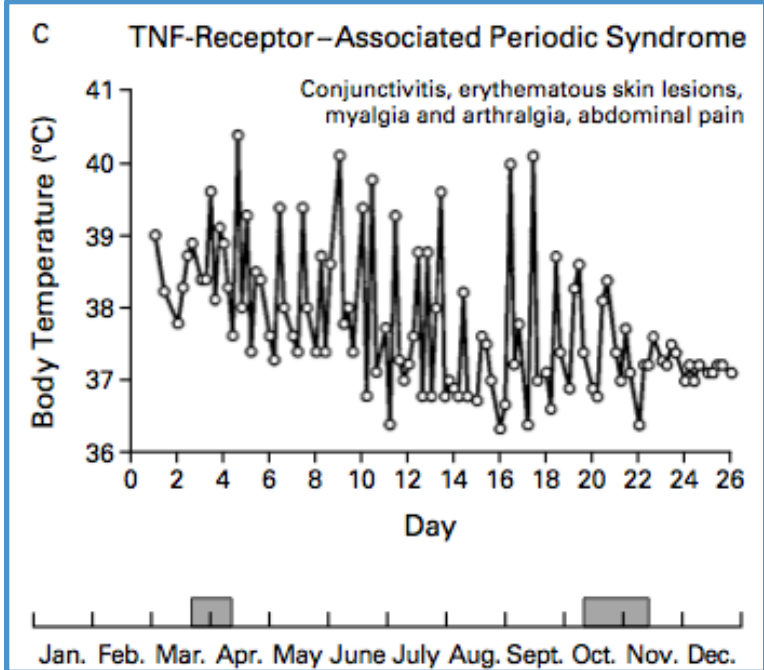
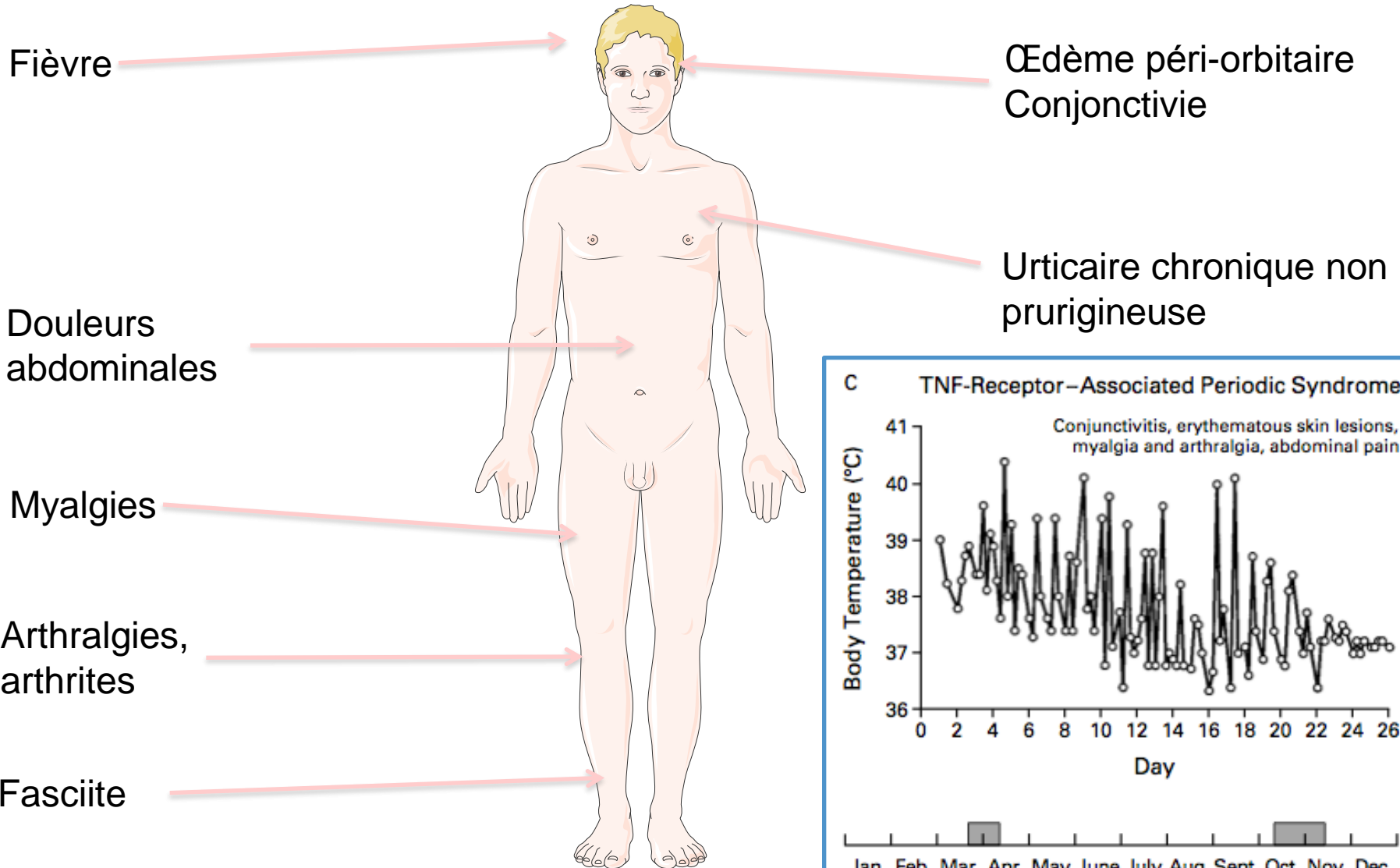


# Les maladies IL-1 dépendantes

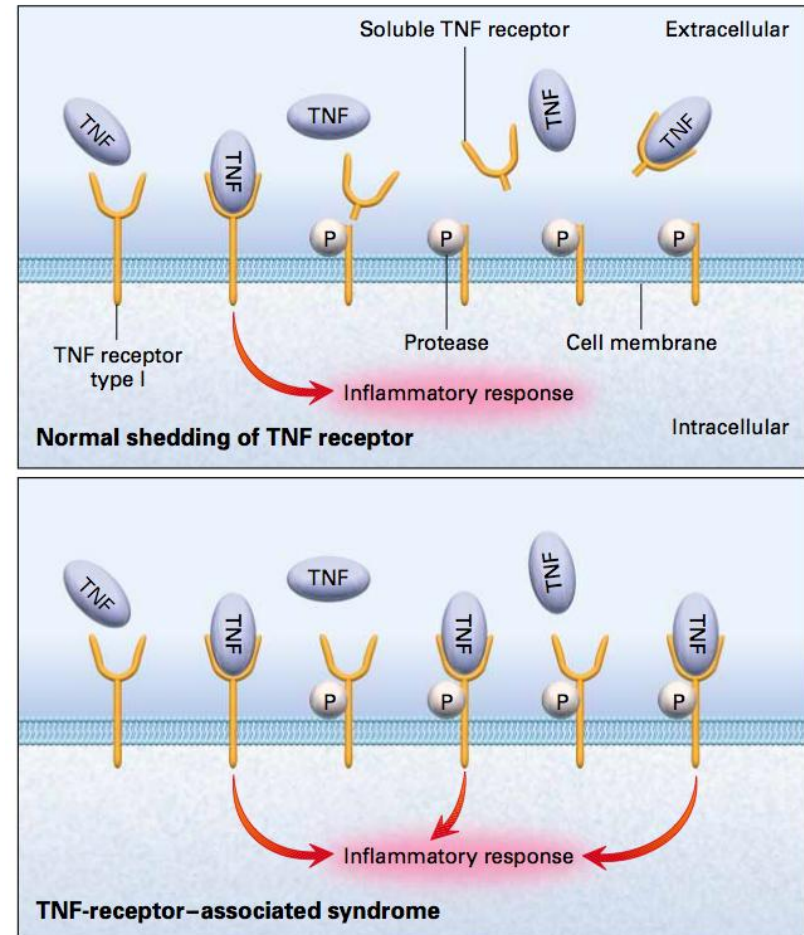


- Mécanismes de mise en jeu de l'inflammasome moins bien compris dans les pathologies de l'adulte que dans les maladies auto-inflammatoires génétiques
- Une place pour les traitements ciblant l'IL-1 qui reste à définir

# TRAPS



- Mutations du gène *TNFRSF1A* qui code pour le TNFR1
- Explication physiopathologique initiale :
  - TNFR1 non clivable
  - Pas de TNF soluble
  - Incapacité à réguler le TNF soluble



# La thérapie logique :

- A. Les anticorps anti-TNF constituent un traitement logique et efficace du TRAPS
- B. L'étanercept (récepteur soluble) constitue le traitement logique et efficace du TRAPS
- C. Les anti-IL-1 n'ont pas leur place dans le TRAPS compte tenu de la physiopathologie de la maladie
- D. Les anti-IL-1 constituent le traitement le plus efficace du TRAPS

# La thérapie logique :

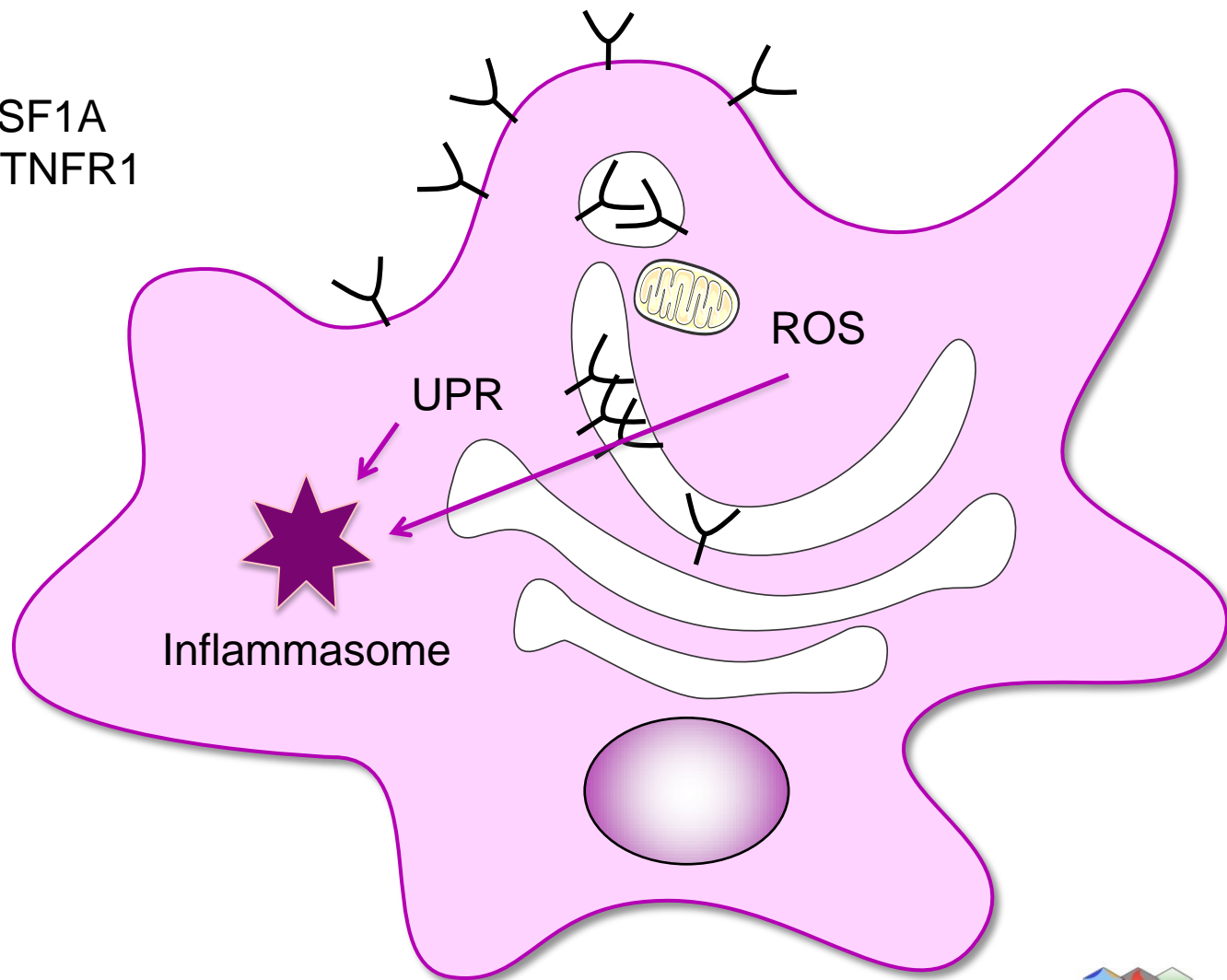
- A. Les anticorps anti-TNF constituent un traitement logique et efficace du TRAPS
- B. L'étanercept (récepteur soluble) constitue le traitement logique et efficace du TRAPS
- C. Les anti-IL-1 n'ont pas leur place dans le TRAPS compte tenu de la physiopathologie de la maladie
- D. Les anti-IL-1 constituent le traitement le plus efficace du TRAPS



# Comment expliquer une meilleure réponse à un inhibiteur de l'IL-1 ?

Les mutations du TNFRSF1A affectent le repliement du TNFR1 dans le réticulum :

- Encombrement dans le RE
- Stress du RE
- Activation de l'inflammasome par un mécanisme UPR



Quelles pathologies inflammatoires sont liées à une dérégulation de la protéostasie ?

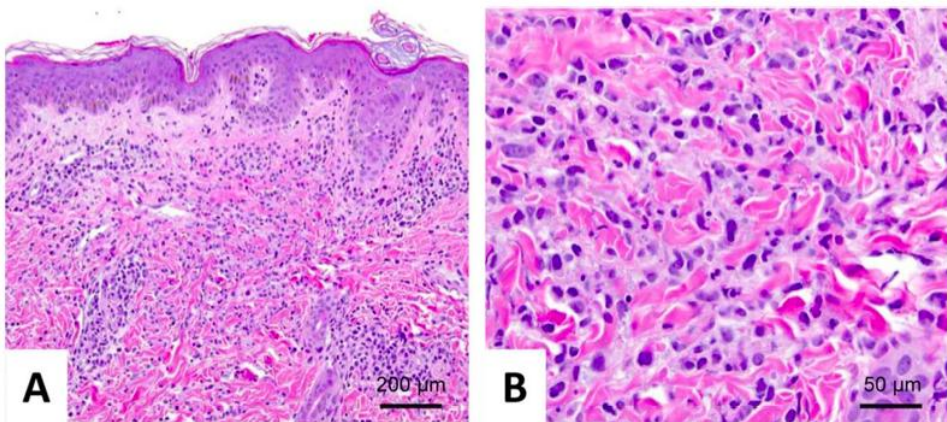
- A. Syndrome de Blau, Candle et TRAPS
- B. Spondylarthrite ankylosante (SPA)
- C. Syndrome de Candle, TRAPS et SPA
- D. Déficit en mévalonate kinase
- E. TRAPS et syndrome de Blau

# Quelles pathologies inflammatoires sont liées à une dérégulation de la protéostasie ?

- A. Syndrome de Blau, Candle et TRAPS
- B. Spondylarthrite ankylosante (SPA)
- C. **Syndrome de Candle, TRAPS et SPA**
- D. Déficit en mévalonate kinase
- E. TRAPS et syndrome de Blau

# Syndrome de Candle

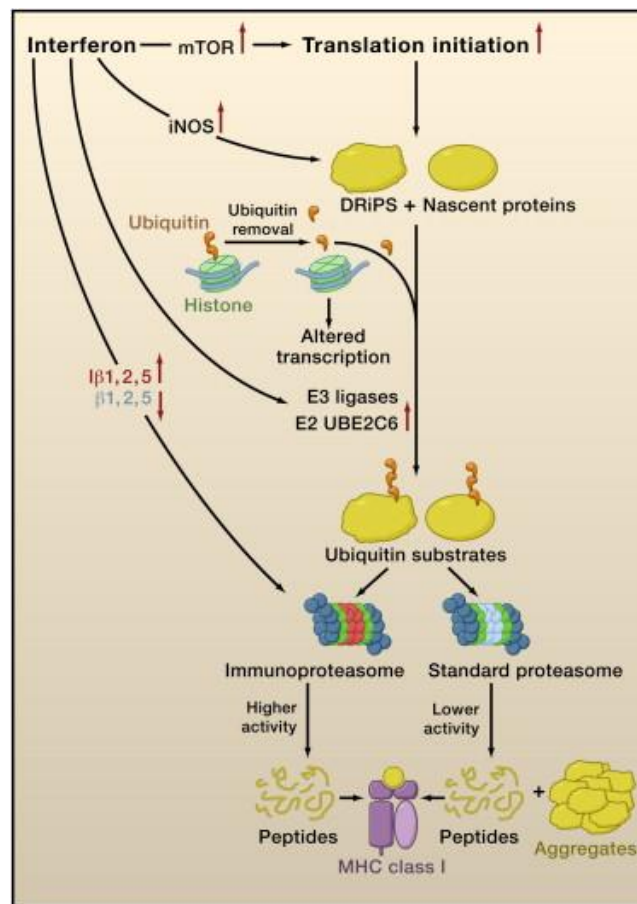
- Dermatose neutrophilique atypique
- Lipodystrophie
- Œdème péri-orbitaire
- Fièvre récurrente
- Arthralgies ou arthrites



# Syndrome de Candle

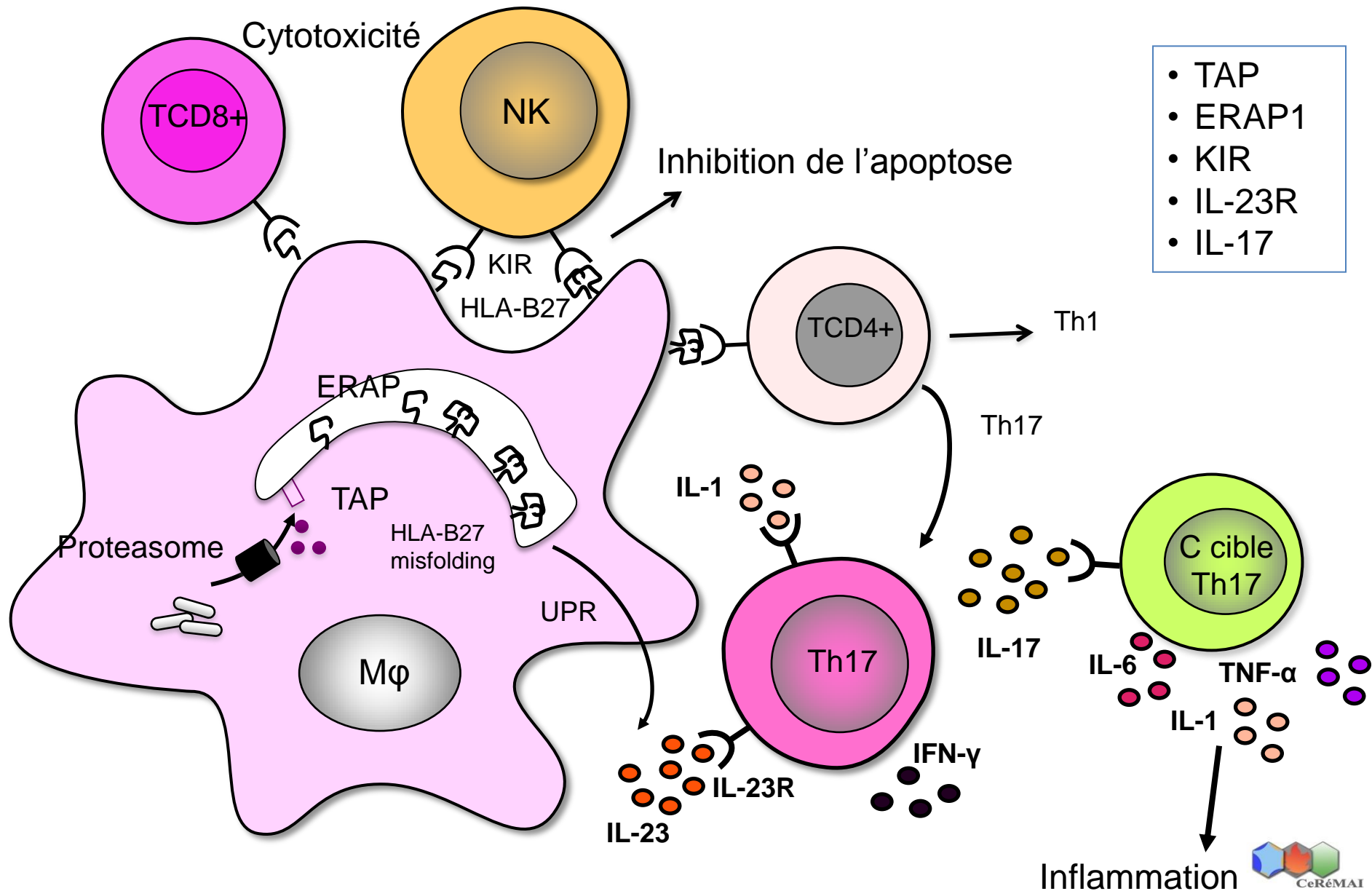
Mutations identifiées dans PSMB8 = sous-unité  $\beta 5i$  du protéasome

**Protéasome**  
dégradation des protéines défectueuses ubiquitinilées



**Immunoprotéasome**  
Expression induite par l'IFN  
Élimination des produits de l'inflammation  
Préparation des peptides pour la présentation par CMH-1

# Facteurs génétiques associés à la SA



# Les maladies auto-inflammatoires monogéniques

- A. Partagent de nombreux éléments physiopathologiques avec les maladies inflammatoires classiques
- B. Constituent des modèles pour comprendre des maladies plurifactorielles complexes
- C. Les polymorphismes mineurs des MAI sont des facteurs génétiques pouvant s'associer aux facteurs génétiques classiques des rhumatismes inflammatoires
- D. L'association aboutit volontiers à un phénotype « particulier »
- E. Toutes ces propositions sont vraies

# Les maladies auto-inflammatoires monogéniques

- A. Partagent de nombreux éléments physiopathologiques avec les maladies inflammatoires classiques
- B. Constituent des modèles pour comprendre des maladies plurifactorielles complexes
- C. Les polymorphismes mineurs des MAI sont des facteurs génétiques pouvant s'associer aux facteurs génétiques classiques des rhumatismes inflammatoires
- D. L'association aboutit volontiers à un phénotype « particulier »
- E. Toutes ces propositions sont vraies



PENSEZ À RENDRE VOS BOITIERS  
DE VOTE !!!!

MERCI

*Bon  
Appétit* 

